Ginecol Obstet Mex 2007;75(8):477-83

Artículo de revisión

# Endometriosis: fisiopatología y líneas de investigación (primera parte)

Rodrigo Ayala Yánez,* Manuel Mota González**


## RESUMEN

En la actualidad, la endometriosis sigue siendo una enfermedad cuyo diagnóstico, después de la sospecha clínica, sólo puede confirmarse con la visualización directa de las lesiones endometriósicas. Esto ha dificultado la disponibilidad de estadísticas de incidencia y prevalencia que verdaderamente cuantifiquen el alcance de este padecimiento. Las líneas actuales de investigación, basadas principalmente en la teoría de la menstruación retrógrada, han ido estableciendo los múltiples factores bioquímicos, inmunológicos y moleculares implicados en la fisiopatología de la endometriosis. La evolución de la endometriosis se divide en cinco procesos básicos: adhesión, invasión, reclutamiento, angiogénesis y proliferación. En este artículo se revisan los primeros dos debido a la importancia que guardan desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico. Como parte de la adhesión se han investigado las características estructurales del epitelio peritoneal, la participación de integrinas, moléculas de adhesión intercelular (ICAM), cadherinas y el ácido hialurónico.

**Palabras clave**: endometriosis, menstruación retrograda, moléculas de adhesión intercelular, metaloproteinasas.


## ABSTRACT

Until today endometriosis continues to be a diagnostic challenge since the only way to confirm a diagnosis, based on clinical criteria, is through direct visualization of the endometriosis lesions. This has a direct impact in the development of proper statistics on the incidence and prevalence of endometriosis. Current research has been focused on the basis of the Retrograde Menstruation theory, establishing the involvement of various biochemical, immunologic and molecular factors within the physiopathology of endometriosis. The development of endometriosis has been divided into 5 basic processes: adhesion, invasion, recruiting, angiogenesis and proliferation, here, we have revised the first two due to the importance they potentially contain with regards to diagnosis and therapy. Research on adhesion has led to studies on the peritoneal epithelium structure, the role of integrins, intercellular adhesion molecules (ICAM), cadherins and hyaluronic acid; invasiveness has led to the study of the tumor necrosis factor $\alpha$ (TNF-$\alpha$), various protocols on metaloproteinases and their inhibitors as well as their interactions and response to sexual steroids, tumor growth factor $\beta$ (TGF-$\beta$), interleukins and metalloproteinase polymorphisms. These advances have been crucial, though various observations leads us to believe that the etiology is multifactorial, there are factors whose antagonists, inhibitors or suppressors may actually have a role as molecular markers or therapeutic agents of endometriosis.

**Key words**: Endometriosis, retrograde menstruation, intercellular adhesion molecules, metaloproteinases.


## RÉSUMÉ

À présent, l'endométriose continue d'être une maladie dont le diagnostic, après le soupçon clinique, peut seulement être confirmé avec la visualisation directe des lésions endométriosiques. Ceci a rendu difficile la disponibilité de statistiques d'incidence et prévalence qui quantifient véritablement la portée de cette souffrance. Les lignes actuelles de recherche, basées principalement sur la théorie de la menstruation rétrograde, ont établi les multiples facteurs biochimiques, immunologiques et moléculaires implicites dans la physiopathologie de l'endométriose. L'évolution de l'endométriose est divisée en cinq procédés élémentaires: adhésion, invasion, recrutement, angiogenèse et prolifération. Dans cet article on fait la révision des deux premiers du fait de l'importance qui gardent du point de vue diagnostique et thérapeutique. Faisant partie de l'adhésion on a recherché les caractéristiques structurelles de l'épithélium péritonéal, la participation d'intégrines, molécules d'adhésion intercellulaire (ICAM), cadhérines et l'acide hyaluronique.

**Mots-clés**: endométriose, menstruation rétrograde, molécules d'adhésion intercellulaire, métalloprotéinases.


## RESUMO

Na atualidade, a endometriose continua sendo uma doença cujo diagnóstico, depois da suspeita clínica, só pode se confirmar com a visualização direta das lesões endometriósicas. Isto tem dificultado a disponibilidade de estatísticas de incidência e prevalência que realmente quantifiquem o alcance deste padecimento. As linhas atuais de pesquisa, baseadas principalmente na teoria da menstruação retrógrada têm estabelecido os múltiplos fatores bioquímicos, imunológicos e moleculares implicados na fisiopatologia da endometriose. A evolução da endometriose divide-se em cinco processos básicos: adesão, invasão, reclutamento, angiogênese e proliferação. Neste artigo se revisam os primeiros dois devido à importância que guardam desde o ponto de vista diagnóstico e terapéutico. Como parte da adesão se pesquisaram as características estruturais do epitélio peritoneal, a participação de integrinas, moléculas de adesão inter-celular (ICAM), caderinas e o ácido hialurônico.

**Palavras chave**: endometriose, menstruação retrógrada de adesão inter-celular, metaloproteinasas.

La endometriosis se percibe como un padecimiento de compleja etiopatogenia debido a la gran cantidad de factores fisiológicos que pueden modificar su evolución y el comportamiento del tejido endometriósico. Su definición actual como la existencia de tejido endometrial (glándulas y estroma) fuera de la cavidad uterina[1] deja ver su complejidad al ser este hallazgo característico y diagnóstico y no poderse complementar con ningún otro estudio molecular específico.

## EPIDEMIOLOGÍA

La endometriosis es un padecimiento cuyo diagnóstico de certeza sólo puede realizarse mediante la observación directa de las lesiones de manera intencionada por laparoscopia o como hallazgo transquirúrgico de algún procedimiento con otro fin. Debido a esto se estima que las estadísticas tienen un sesgo importante para representar la verdadera incidencia de dicho padecimiento. En un estudio realizado por Velebil y sus colaboradores se determinó que entre las cinco causas más frecuentes de padecimientos ginecológicos en mujeres estadounidenses en edad reproductiva destaca la endometriosis (en tercer lugar en un estudio con 10,000 mujeres), con una incidencia promedio anual de 32.4, intervalo de confianza de 95% de 28.5-36.3.[2] Otro estudio de cohorte, efectuado en Estados Unidos entre 1988 y 1990, con más de cinco millones de casos, en 11.2% de ellos el diagnóstico primario fue endometriosis. Un estudio previo de 1980 reportó que 6.9% de las hospitalizaciones por problemas genitourinarios se debió a endometriosis.[3] Si la prevalencia de casos estimada para Estados Unidos es de 14,682,770, una extrapolación arbitraria para México daría una prevalencia de 5,247,979 de casos, con base en una población de poco más de 104 millones de habitantes.[4] La variabilidad de estos datos pone de manifiesto la necesidad de establecer algún otro método diagnóstico y de evaluar la fisiopatología de esta afección, amén de encontrar nuevas opciones de tratamiento.

* Residente en la especialización de cirugía endoscópica ginecológica avanzada.
** Jefe del Departamento de ginecología.
Instituto Nacional de Perinatología, México, DF.

Correspondencia: Dr. Rodrigo Ayala Yánez. Instituto Nacional de Perinatología. Félix Berenguer núm. 150-7, Lomas Virreyes, CP 11000, México, DF. Tel.: 5540-1843.
Recibido: marzo, 2007. Aceptado: julio, 2007.

Este artículo debe citarse como: Ayala YR, Mota GM. Endometriosis: fisiopatología y líneas de investigación (primera parte). Ginecol Obstet Mex 2007;75(8):477-83.
La versión completa de este artículo también está disponible en internet: **www.revistasmedicasmexicanas.com.mx**

## TEORÍAS

Existen varias teorías que tratan de explicar la fisiopatología y evolución de la endometriosis; sin embargo, la teoría de Sampson es la más aceptada, razón por la que gran parte de la investigación actual en endometriosis se base en sus hipótesis y líneas de trabajo.

### Teoría de la menstruación retrógrada

Esta teoría, publicada por Samspon en 1927, se basa en observaciones del reflujo menstrual de las salpinges hacia el peritoneo.[5] Diversos autores apoyaron esas observaciones, tan temprano como 1938. Watkins reportó el goteo de sangre de las trompas de Falopio al interior de la cavidad pélvica durante la menstruación.[6] En años más recientes, Halme y su grupo reportaron la existencia de sangre en el líquido peritoneal en 90% de las mujeres con salpinges sanas durante su periodo menstrual. Blumenkrantz reportó que la incidencia de menstruación retrógrada es de 82% en mujeres en tratamiento con diálisis peritoneal.[7] La información laparoscópica deja dudas debido a que las observaciones son cualitativas y sólo durante el periodo menstrual.

La viabilidad de esas células en el peritoneo es otro punto sobre el que se fundamenta esta teoría. Keettel y sus colaboradores lograron cultivar exitosamente células del endometrio provenientes de flujos menstruales.[8] Estos investigadores consiguieron varios progresos que permitieron el cultivo de células endometriósicas a partir de líquido peritoneal obtenido por laparoscopia. Posteriormente, con estudios como los de Scout, TeLinde y D'Hooghe se probó la implantación y el desarrollo de lesiones endometriósicas. Estos investigadores hicieron sus estudios en primates en quienes invertían la dirección del flujo menstrual, y aplicaban inyecciones intrapélvicas de

endometrio menstrual.[7] Las malformaciones müllerianas demuestran anatómicamente el reflujo menstrual. Existen estudios clínicos recientes que relacionan la incidencia de alteraciones, como el útero septado, con la de endometriosis.[9] Un estudio de 186 casos de endometriosis y malformaciones müllerianas reportó asociación entre las malformaciones de tipo obstructivo y endometriosis *versus* casos no obstructivos ($p < 0.001$), que pone de manifiesto la importancia de la obstrucción de las salpinges.[10] La distribución anatómica también apoya esta teoría, pues el ovario fue el sitio más común de implantes (54.9% de 182 casos) seguido por el ligamento ancho (35.2%). La posición del útero también es importante y la más frecuente es la anteversoflexión. La mayoría (40.7%) tuvo más lesiones en el compartimiento anterior. También se estudian factores como la movilidad de las estructuras y la susceptibilidad ovárica.[11]

**Cuadro 1**. Teorías más aceptadas sobre la fisiopatología de la endometriosis

| *Teoría* | *Autor, año* |
|---|---|
| De la menstruación retrógrada | Sampson, 1927 |
| Del metaplasma calórica | Meyer, 1919 |
| De la inducción | Levander y Norman, 1955 |
| De la activación de residuos embrionarios | Von Reckinghausen y Russell, 1896 y 1899 |

Esta teoría es la más aceptada y citada, y la que ha dado pie al desarrollo de gran cantidad de investigaciones, mismas que han encontrado pruebas para apoyarla y para desacreditarla. Algún día se sabrá por qué la endometriosis sólo evoluciona en algunas mujeres, y no en todas, a pesar de la semejanza de factores predisponentes entre las que están sanas y las que no. Con base en el hecho de que la teoría de Sampson es la más acertada se propusieron cinco pasos decisivos para el desarrollo de la endometriosis: *1)* adhesión de la célula endometrial a la superficie peritoneal; *2)* invasión de estas células al mesotelio; *3)* reclutamiento de células inflamatorias; *4)* angiogenesis alrededor del implante; *5)* proliferación celular endometrial. Influyen también los factores hormonales y ambientales, los mensajeros celulares, las moléculas de adhesión y las citocinas.[7]

**Adhesión**

Una característica decisiva para la aparición de endometriosis es la capacidad de las células endometriósicas para adherirse a las diversas estructuras abdominales y no abdominales. Si pudiera determinarse algún factor decisivo que regule esta capacidad, potencialmente podría controlarse el desarrollo de focos endometriósicos y con ello buscar un tratamiento. Debido a su similitud en contenido con las citoqueratinas del epitelio y de componentes de la matriz extracelular, en 1996 Van der Linden hizo experimentos con membranas amnióticas intactas y encontró que las células endometriósicas no se adherían cuando el epitelio de las membranas estaba íntegro. Otros estudios apoyaron esta observación pues vieron que la adhesión era exclusivamente en áreas con alguna lesión epitelial y exposición de la membrana basal. Formularon la hipótesis de que para establecer una adhesión endometrial se requería un traumatismo previo al revestimiento del mesotelio.[7,12] Estas observaciones fueron cuestionadas cuando se reportó que con un modelo experimental similar había adhesión en áreas con y sin epitelio. En 10% de los implantes se identificaron áreas de adhesión en mesotelio intacto. Estos hallazgos se confirmaron en estudios posteriores y se estableció que las células endometriósicas podían adherirse al mesotelio intacto.[13] Con estos antecedentes se procedió a investigar a las moléculas participantes en la adhesión celular al mesotelio.

Las integrinas son heterodímeros (cadenas $\alpha$ y $\beta$) que adhieren células a la matriz extracelular; sin embargo, no se han detectado diferencias significativas en su expresión entre muestras endometriales y endometriósicas. En otros estudios, los subtipos de integrinas pueden variar y esto podría ser un mecanismo de adaptación al entorno extrauterino.[14]

Las moléculas de adhesión intercelular (ICAM) son integrinas secretadas por citocinas estimuladas por factores como las interleucinas o el factor de necrosis tumoral $\alpha$. La expresión de moléculas de adhesión intercelular puede verse modificada por factores relacionados con la ciclicidad menstrual. Se ha observado que las células endometriósicas pueden producir moléculas de adhesión celular solubles 1 (sICAM-1) y su producción se

acrecienta por el estímulo estrogénico.[15] Otros estudios demuestran que las ICAM-1 pueden ser estimuladas por el interferón γ, su expresión aumenta en células de endometrio eutópico, implantes endometriósicos peritoneales y endometriomas ováricos. Este estímulo podría establecer un mecanismo para evadir al sistema inmunitario y promover la supervivencia de células endometriales fuera del útero (figura 1).[16] Otro punto importante de investigación son los polimorfismos de estas moléculas de adhesión, en donde las pacientes con endometriosis estadio IV tuvieron mayor incidencia del alelo G241R, un polimorfismo de la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1). Estos polimorfismos pueden variar entre distintos grupos étnicos.[17]

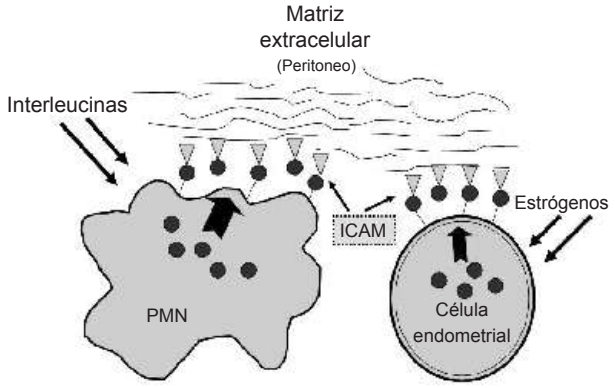



**Figura 1.** Importancia de la adhesión a la matriz extracelular.

Las cadherinas son otra familia de proteínas dependientes de calcio que participan en la adhesión celular, aunque su participación en la fisiopatología de la endometriosis ha sido más en torno a la invasividad de estas células, se ha observado que el bloqueo de la adhesión mediada por cadherinas y CD-44 le confiere gran invasividad y poder metastásico a las células neoplásicas, por ello se investigó su expresión en células endometriósicas y se encontró menor expresión de cadherina-E y CD-44 en las células epiteliales de endometriosis peritoneal *vs.* células de endometrio sano.[18] Cuando se estudió con PCR en tiempo real semicuantitativo el ARN de la cadherina P de lesiones endometriósicas quedó de manifiesto que esta cadherina en particular parece ser la predominante en el peritoneo; sus concentraciones fueron similares en las lesiones endometriósicas, lo que sugiere un papel central en el desarrollo de la endometriosis.[19]

El ácido hialurónico se ha visto expresado en la membrana celular y es un componente decisivo de la matriz extracelular, su principal receptor es el CD-44, que se encuentra en varias isoformas. Cuando se evaluó el papel que juega el ácido hialurónico en la adhesión de las células endometriales al mesotelio, se encontró que el pretratamiento con hialuronidasa de las células mesoteliales disminuye la adhesión del estroma endometrial y de células epiteliales a las células mesoteliales del peritoneo o a colágeno tipo IV. Debido a esto se ha llegado a sustentar la hipótesis de que esta adhesividad conferida por el ácido hialurónico podría estar involucrada en el desarrollo de la lesión endometriósica temprana.[20]

### Invasión

La invasividad de estas células es un punto clave para la endometriosis. La práctica clínica ha permitido ver cómo estas lesiones llegan a desarrollarse en diferentes tejidos y a gran distancia de la cavidad uterina. Se han estudiado varias enzimas y factores responsables de conferir esta cualidad a la endometriosis. De tales estudios destacan los de Zhang y su grupo, quienes dieron un tratamiento a las células mesoteliales peritoneales con factor de necrosis tumoral α y ello permitió medir la adherencia de las células endometriales a las células mesoteliales del peritoneo; encontraron que se incrementaba con el tratamiento descrito.[21] Sin embargo, la mayor parte de los estudios apunta a la investigación de enzimas metaloproteinasas de matriz (MMP) que, en conjunto con sus factores inhibidores, parecen jugar un papel importante en la remodelación endometrial fisiológica que acompaña a la menstruación.[7] En 1962 Gross y Lapière descubrieron el primer miembro de la familia de las metaloproteinasas e identificaron sus capacidades en varios procesos de remodelación. Las funciones de estas enzimas asociadas al cinc, para degradar varios componentes de la matriz extracelular, como colágenos intersticiales, fibronectina, colágeno tipo IV, laminina, elastina y otros proteoglicanos se ligaron al principio a las capacidades de invasividad de las células tumorales y, posteriormente, se observaron en varias estirpes celulares.[22] Más tarde se detectó el ARN mensajero (ARNm) de los inhibidores de las

metaloproteinasas (TIMP) 1 y 2, entre los días 4 a 26, a pesar de que no hay concentraciones detectables de ARNm de las proMMP-1 o 3, por lo que se establece una asociación de estas enzimas con el tejido endometrial y con la fisiología de la menstruación (figura 2).[23] Aunque en varios estudios se ha apoyado la influencia de la progesterona como inhibidor de la expresión de metaloproteinasas, también se ha observado que antes del aumento de la progesterona en la fase lútea las concentraciones de estas enzimas bajan a niveles indetectables.[24]

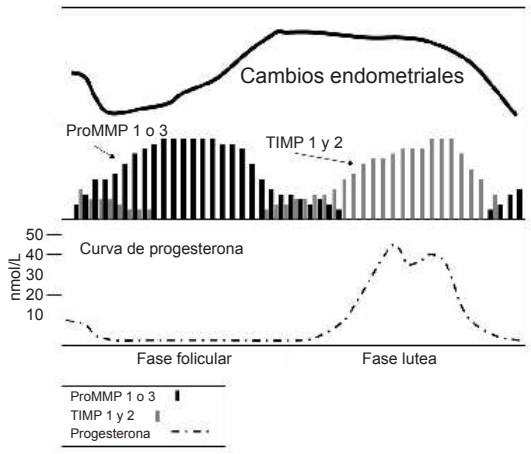



**Figura 2.** Representación esquemática de la asociación entre los cambios endometriales cíclicos normales y las concentraciones de progesterona en relación con la expresión del ARNm de promotores de las metaloproteinasas (ProMMP) y los inhibidores de las metaloproteinasas (TIMP).

Kokorine y su grupo determinaron la expresión del ARNm de la metaloproteinasa-1 en focos de endometriosis en el ovario y en el peritoneo (lesiones rojas) y encontraron relación entre la expresión de ésta, la ausencia de receptores de progesterona y el color de las lesiones (lo que denota actividad inflamatoria). La MMP-3 se ha señalado como un copartícipe en el proceso de invasión de la endometriosis, al igual que las MMP 2, 9 y la metaloproteinasa de membrana tipo 1. Junto a estas enzimas se ha encontrado un supresor de apoptosis cuya expresión aumenta a la par con estas metaloproteinasas: la survivina.[25,26] Las variaciones en la expresión de TIMP también se han determinado, junto con otras enzimas en diferentes localizaciones de focos endometriósicos; la TIMP-2 es la más relevante. En un modelo experimental con ratones atímicos se suprimió el desarrollo de implantes endometriósicos con un pretratamiento de progesterona o TIMP, lo contrario sucedió al administrar estrógenos.[27] Se dispone de suficientes demostraciones para apoyar el papel de la progesterona en la regulación de la expresión de metaloproteinasas endometriales. Se han investigado varios factores que, junto con la progesterona o de manera independiente pudieran influir en la expresión de las metaloproteinasas. Los casos de menstruaciones con patrones irregulares consecutivos a terapia hormonal se han asociado con la fluctuación de las concentraciones de metaloproteinasas y de sus inhibidores.[28]

El factor de crecimiento β (TGF-β) mide, específicamente, la supresión generada por la progesterona de las metaloproteinasas; por tanto, al utilizar el modelo de los ratones atímicos se encontró que al bloquear la acción de TGF-β, el esteroide sexual no puede prevenir el desarrollo de endometriosis experimental. También se vio que la actividad sostenida de TGF-β no mantiene una supresión constante de las MMP.[29] Se observó, específicamente, que este factor regula sobre todo a MMP-3 y 7. Se han efectuado estudios con anticuerpos dirigidos a TGF-β que abolen su acción supresora, lo cual concuerda con las altas concentraciones de TGF-β en el líquido peritoneal.[30]

Otro factor que regula la expresión de metaloproteinasas es la interleucina-1α (IL-1 α), una citocina que demuestra la relación entre endometriosis y factores inmunológicos. Esta citocina es un estimulador de MMP-3 y quizá MMP-7 que puede oponerse a la supresión de progesterona sobre las metaloproteinasas. Está demostrado que la exposición a la progesterona reduce la estimulación de IL-1 α, por lo que un antiprogestágeno como la onapristona puede impedir la supresión generada por la progesterona.[31] Otros estudios que apoyan la participación de IL-1 han visto aumentada su expresión en la endometriosis avanzada, particularmente el subtipo α junto con el receptor de IL-1 sRII.[32]

Otros factores estudiados son la interleucina 1 β (IL-1β) que afecta las concentraciones de MMP-1, factor de necrosis tumoral α (TNF-α) que estimula la secreción de MMP-1 y 3. También se ha promovido la participación de la MMP-9/TIMP-1, el factor de

crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el inductor de metaloproteinasas de la matriz extracelular (EMMPRIN).[33,34] Desde la perspectiva genética se han estudiado polimorfismos en la región promotora de los genes de la MMP-1 y 3 en mujeres con endometriosis pero su significado es incierto debido a que su frecuencia y asociación en diferentes poblaciones, como la italiana y la china, arrojan resultados distintos.[35-36]

## CONCLUSIONES

La endometriosis sigue siendo un desafío diagnóstico y terapéutico. Se estima que su incidencia en México es de 5% en la población general, tomando en cuenta que un alto porcentaje de esta población no tiene acceso a los tratamientos convencionales. El conocimiento de su fisiopatología es decisivo. Varias lineas de investigación apoyan la teoría de la menstruación retrógrada propuesta por Sampson. Si se toma en cuenta que el implante endometriósico requiere cinco pasos fundamentales (adhesión, invasión, reclutamiento, angiogenesis y proliferación) para desarrollarse, los dos primeros son los procesos que pudieran estudiarse con la perspectiva de encontrar algún factor que facilite su diagnóstico o tratamiento. Una línea de investigación a seguir en cuanto a la adhesión es el estudio de las moléculas ICAM y sus diversos polimorfismos debido a que hay alelos con mayor incidencia que varían según el grupo étnico y las alteraciones en su secuencia de aminoácidos, que podrían revelar alguna interacción que modifique la interacción de ICAM entre las células endometriósicas y la matriz del tejido donde se lleva a cabo la implantación. Las cadherinas y CD-44 juegan un papel importante en el endometrio sano, por lo que si se investigaran las modificaciones de su expresión en diversos tejidos (particularmente en tejidos cultivados) se conocerían mejor sus mecanismos. El ácido hialurónico parece ser otro factor importante en la adhesión que requiere mayor estudio en sus interacciones. La invasividad presenta a las metaloproteinasas y sus inhibidores como un campo importante de estudio debido a que su respuesta a estímulos de esteriodes sexuales, la expresión de la survivina (inhibidor de apoptosis), su variabilidad de expresión en diversos tejidos y su estimulación por factores asociados a la inflamación y respuesta inmunitaria (IL-1, TNF-α, β, VEGF) parece conjugar varios factores que se analizaban de manera independiente en cuanto a su relación con la endometriosis. En este caso se requiere investigar aún más a todos los factores inmunitarios participantes, así como a los inhibidores de metaloproteinasas y los mecanismos de estimulación por esteroides sexuales. Otra línea que también se inicia con las metaloproteinasas son los polimorfismos y sus diferentes expresiones: falta ver su impacto en la endometriosis. Estos dos primeros puntos, adhesión e invasión, son decisivos debido a que incluyen los procesos moleculares, bioquímicos e inmunológicos con los que se inicia el proceso fisiopatológico de la endometriosis.

## REFERENCIAS


1. Ahued Ahued JR, Fernandez del Castillo S C, Bailón Uriza R. Ginecologia y obstetricia aplicadas. 2ª ed. México: Editiorial El Manual Moderno, 2003;p:1005.
2. Velebil P, Wingo PA, Xia Z, Wilcox LS, Peterson HB. Rate of hospitalization for gynecologic disorders among reproductive-age women in the United States. Obstet Gynecol 1995;86(5):764-9.
3. Ezkenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. Obstet Gynecol Clin North Am 1997;24(2):235-58.
4. <http://www.wrongdiagnosis.com>.
5. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. Am J Obstet Gynecol 1927;54:174-7.
6. Watkins RE. Uterine retrodisplacements, retrograde menstruation and endometriosis. West J Surg Obstet Gynecol 1938;46:480-94.
7. Keettel WC, Stein RJ. The viability of the cast-off menstrual endometrium. Am J Obstet Gynecol 1951;61:440-2.
8. Nawroth F, Rahimi G, Nawroth C, Foth D, et al. Is there an association between septate uterus and endometriosis? Hum Reprod 2006;21:542-4.
9. Ugur M, Turan C, Mungan T, Kuscu E, et al. Endometriosis in association with mullerian anomalies. Gynecol Obstet Invest 1995;40:261-4.
10. Jenkins S, Olive DL, Haney AF. Endometriosis: pathogenic implications of the anatomic distribution. Obstet Gynecol 1986;67:335-8.
11. Seli E, Berkkanoglu M, Arici A. Patogenesis of endometriosis. Obstet Gynecol Clin N Am 2003;30:41-61.
12. Van der Linden PJ, de Goeij AF, Dunselman GA, Erkens HW, Evers JL. Endometrial cell adhesión in an in vitro model using intact amniotic membranas. Fertil Steril 1996;65:76-80.
13. Witz CA, Montoya Rodriguez IA, Schenken RS. Whole explants of peritoneum and endometrium: a novel model of the early endometriosis lesion. Fertil Steril 1999;71:56-60.
14. Gaetje R, Rody A, Kissler S, Kaufmann M, Ahr A. Integrin expression in eutopic and ectopic endometrium. Zentralbl

Gynakol 2006;128:135-7.
15. Rzymski P, Wozniak J, Opala T. Production of soluble intracelular adhesion molecule-1 (sICAM-1) in human endometrial cell culture. Wiad Lek 2003;56:430-3.
16. Wu MH, Yang BC, Lee YC, Wu PL, Hsu CC. The differential expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and regulation by interferon-gamma during the pathogenesis of endometriosis. Am J Reprod Immunol 2004;51:373-80.
17. Van der Linden PJ, de Goeij AF, Dunselman GA, van der Linden EP, et al. Expression of integrins and E-cadherin in cells from menstrual effluent, endometriumm, peritoneal fluid, peritoneum, and endometriosis. Fertil Steril 1994;61:85-90.
18. Poncelet C, Leblanc M, Walker-Combrouze F, Soriano D, et al. Expression of cadherins and CD44 isoforms in human endometrium and peritoneal endometriosis. Acta Obstet Gynecol Scand 2002;81:195-203.
19. Chen GT, Tai CT, Yeh LS, Yang TC, Tsai HD. Identification of the cadherin subtypes present in the human peritoneum and endometriotic lesions: potential role for P-cadherin in the development of endometriosis. Mol Reprod Dev 2002;62:289-94.
20. Deschaud H, Witz CA, Montoya Rodriguez IA, Degraffenreid LA, Schenken RS. Mesothelial cell-associated hyaluronic acid promotes adhesion of endometrial cells to mesothelium. Fertil Steril 2001;76:1012-8.
21. Zhang RJ, Wild RA, Ojago JM. Effect of tumor necrosis factor-alpha on adhesion of human endometrial stromal cells to peritoneal mesothelial cells: an in vitro system. Fertil Steril 1993;59:1196-201.
22. Gross J, Lapiere CM. Collagenolitic activity in amphibian tissues: a tissue culture assay. Proc Natl Acad Sci USA 1962; 48:1014-22.
23. Woessner JF. Matrix metalloproteinases in normal menstruation. Hum Reprod 1996; 11:124-33.
24. Salomonsen LA, Woolley DE. Menstruation induction by matrix metalloproteinases and inflammatory cells. J Reprod Immunology 1999; 44:1-27.
25. Hampton AL, Salamonsen LA. Expression of messenger ribonucleic acid encoding matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors is related to menstruation. J Endocrinol 1994; 141:R1-3.
26. Kokorine I, Nisolle M, Donnez J, Eeckhout Y, et al. Expression of intestinal collagenase (matrix metalloproteinase-1) is related to the activity of human endometriotic lesions. Fertil Steril 1998;68:246-51.
27. Ueda M, Yamashita Y, Takehara M, Terai Y, et al. Survivin gene expression in endometriosis. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:3452-9.
28. Bruner KL, Matrisian LM, Rodgers WH, Gorstein F, Osteen KG. Suppression of matrix metalloproteinases inhibits establishment of ectopic lesions by human endometrium in nude mice. J Clin Invest 1997;99:2851-7.
29. Hickey M, Crewe J, Mahoney LA, Doherty DA, et al. Mechanisms of irregular bleeding with hormone therapy: the role of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:3189-98.
30. Bruner KL, Eisenberg E, Gorstein F, Osteen KG. Progesterone and transforming growth factor-beta coordinately regulate suppression of endometrial matrix metalloproteinases in a model of experimental endometriosis. Steroids 1999;64:648-53.
31. Bruner KL, Rodgers WH, Gold LI, Korc M, et al. Transforming growth factor beta mediates the progesterone suppression of an epithelial metalloproteinase by adjacent stroma in the human endometrium. Proc Natl Acad Sci USA 1995;92(16):7362-6.
32. Keller NR, Sierra-Rivera E, Eisenberg E, Osteen KG. Progesterone exposure prevents matrix metaloproteinase-3 (MMP-3) stimulation by interleukin-1alpha in human endometrial stromal cells. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:1611-9.
33. Kondera-Anasz Z, Sikora J, Mielczarek-Palacz A, Jonca M. Concentrations of interleukin (IL)-1alpha, IL-1 soluble receptor type II (IL-1sRII) and IL-1 receptor antagonist (IL-1 Ra) in the peritoneal fluid and serum of infertile women with endometriosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2005;123(2):198-203.
34. Braundmeier AG, Nowak RA. Cytokine regulate matrix metalloproteinases in human uterine endometrial fibroblast cells through a mechanism that does not involve increases in extracelular matrix metalloproteinase inducer. Am J Reprod Immunol 2006;56:201-14.
35. Braundmeier AG, Fazleabas AT, Lessey BA, Guo H, et al. Extracellular matrix metalloproteinase inducer regulates metalloproteinases in human uterine endometrium. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:2358-65.
36. Ferrari MM, Biondi ML, Rossi G, Grijuela B, et al. Analysis of two polymorphisms in the promoter region of matrix metalloproteinase 1 and 3 genes in women with endometriosis. Acta Obstet Gynecol Scand 2006;85:212-17.

**Expulsión del feto**

La expulsión del feto se reduce a la expulsión de un proyectil, a través de un conducto, por la influencia de una *fuerza*.

El proyectil es el *feto*.

El conducto es la *pelvis*.

La fuerza es producida por la *contracción uterina*.

**Reproducido de**: Fabre. Manual de obstetricia. Barcelona: Salvat Editores, 1941;p:71.